N° ~~11~~ 5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MIXTES DES LÈVRES

Un cas d'Adéno-Epithéliome de la lèvre supérieure

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Décembre 1903

PAR

M. BOUISSET

Né à Brassac (Tarn), le 14 Décembre 1879

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL

EDITEURS DU MONTPELLIER MÉDICAL

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)............... Doyen
FORGUE .... Assesseur

PROFESSEURS :

Clinique médicale.................	MM GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et Gynécologie...	GRYNFELTT
— Charg. du Cours, M. PUECH.	
Thérapeutique et Matière médicale..................	HAMELIN (✻)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale.	GRANEL.
Clinique chirurgicale..........	FORGUE.
Clinique ophtalmologique...........	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie..	VILLE.
Physiologie..................................	HEDON.
Histologie..........................	VIALLETON.
Pathologie interne................	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Opérations et Appareils	ESTOR.
Microbiologie....	RODET.
Médecine légale et Toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants...................	BAUMEL.
Anatomie pathologique.................	BOSC.
Hygiène.......	BERTIN-SANS H.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : MM. JAUMES, PAULET (O ✻), BERTIN-SANS E. (✻).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal syphil. et cutanées.. .	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards....	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.......................	JEANBRAU Léon, agrégé.
Pathologie générale....	RAYMOND, agrégé

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM BROUSSE.	MM VALLOIS.	MM. L. IMBERT.
RAUZIER.	MOURET.	VEDEL.
MOITESSIER.	GALAVIELLE	JEANBRAU.
DE ROUVILLE.	RAYMOND.	POUJOL.
PUECH.	VIRES.	

M. H. GOT, *Secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TÉDENAT, Professeur, *Président.*	MM. IMBERT L. Agrégé.
ESTOR, Professeur.	JEANBRAU, Agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

Bouisset.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MIXTES DES LÈVRES

UN CAS D'ADÉNO-ÉPITHÉLIOME DE LA LÈVRE SUPÉRIEURE

AVANT-PROPOS

L'adéno-épithéliome de la lèvre ressortit à cette catégorie de néoplasmes, assez mal connus malgré les nombreuses recherches dont ils ont été l'objet et classés sous la rubrique vague de « tumeurs mixtes ».

Monsieur le Professeur Tédenat ayant eu l'occasion d'opérer au mois de novembre 1903 une de ces tumeurs, nous avons pris cette observation comme point de départ de notre thèse. Nous n'avons pas la prétention de trouver de nouvelles conclusions, et de découvrir là où ont cherché Paget, Goodhart, Pérochaud et tant d'autres. Nous avons voulu seulement exposer un cas intéressant, nous faisant assister à l'évolution d'une tumeur qui de bénigne devient maligne

et notre intention a été d'essayer à ce sujet de classer et de mettre au point les données que nous ont fournies les observateurs précités.

Après un court historique, nous étudierons la disposition normale de l'appareil glandulaire des lèvres. L'anatomie pathologique de la question nous occupera ensuite plus longuement.

A la suite, nous exposerons l'étiologie et la pathogénie, bien discutées encore de l'affection. Puis, nous décrirons les symptômes de ces tumeurs. Le pronostic, le diagnostic et le traitement feront l'objet des chapitres suivants. Nous terminerons en exposant les observations que nous avons pu réunir, et nous résumerons, en quelques lignes, notre modeste travail.

Mais avant d'entrer dans notre sujet, qu'il nous soit permis, à l'occasion de cette autre étape de la vie qu'est pour nous la fin des études médicales, de témoigner notre reconnaissance à ceux qui nous ont prodigué jusqu'au bout les soins et les encouragements qui nous ont été nécessaires durant notre scolarité; nos parents voudront bien la recevoir comme un hommage de notre piété filiale.

Nos Maîtres sont nombreux ; nous les unissons tous dans un profond sentiment d'admiration et de reconnaissance, regrettant d'être trop tôt sevré de leurs conseils par les exigences de la vie et les remerciant des leçons de haute morale qu'ils nous ont données à côté de l'enseignement le plus éclairé.

Que Messieurs les Professeurs Grasset et Rauzier, dont nous avons été plus particulièrement l'élève, reçoivent l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Bosc nous a facilité l'étude ana-

tomo-pathologique, toujours délicate de notre travail; nous ne saurions l'oublier.

Enfin, nous remercions tout particulièrement Monsieur le Professeur Tédenat, pour le très grand honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter la présidence de notre thèse. Il nous a tenu de longues années sous le charme de son enseignement, pendant lequel sa verve intarissable savait border de miel la coupe amère de la science; et si nous avons retenu de lui plus d'une histoire amusante, nous nous souviendrons aussi qu'elles renferment toutes de grandes vérités cliniques.

HISTORIQUE

Peu d'auteurs se sont occupés des tumeurs mixtes des lèvres. Il est juste de faire remarquer que ces affections sont relativement rares, et que les différents cas observés et relatés jusqu'à ce jour sont trop dissemblables pour permettre de mettre définitivement au point la question et d'en publier une monographie parfaite.

Prises successivement pour des adénomes purs, des hypertrophies glandulaires, puis pour des adéno-sarcomes, les tumeurs mixtes des lèvres ont été assimilées aux affections des autres glandes : parotide, testicule, etc.

Le mémoire de James Paget (Londres, 1841) est le premier travail qui signale les divers éléments de ces tumeurs.

En 1852, Huguier rapportait plusieurs observations dont il faisait des adénomes purs.

En 1866, Broca publiait un cas d'adénome de la lèvre inférieure.

C'est en 1885 que parut avec la thèse de Pérochaud, de Nantes, le premier travail qui étudiât à fond la question. L'auteur y établit l'analogie qui existe entre toutes les tumeurs des glandes salivaires et labiales, et base cette similitude sur leurs éléments communs, tissu épithélial et travées conjonctives. Il y fait aussi ressortir que ces tumeurs débutent par de l'adénome simple, mais évoluent rapidement vers la

tumeur conjonctive, qu'elle soit fibreuse, muqueuse, cartilagineuse ou osseuse.

La question fit à l'étranger de rapides progrès. Mason (1868) et Goodhart (1876) publièrent à Londres trois observations de tumeurs mixtes des lèvres présentant différents éléments histologiques dépendant pour la plupart du tissu conjonctif ; Goodhart y retrouvait même si peu de cellules épithéliales qu'il n'hésitait pas à séparer ces tumeurs des glandes labiales et à leur attribuer une origine juxta-glandulaire.

A.-R. Robinson rapporta un cas analogue.

Hodenpyl, à New-York, publia une observation de chondro-myxo-sarcome (1891).

Enfin, récemment, l'Ecole de Nantes reprit la question déjà bien traitée par Pérochaud, et les travaux de Voyer (1883) et du Dr de Larabrie (1890) ont apporté aux tumeurs mixtes des lèvres un sérieux appoint. Il ressort de leurs conclusions que l'adénome pur est extrêmement rare, si tant est qu'il existe. La presque totalité des néoplasies est de nature épithéliomateuse ; mais le tissu conjonctif peut y présenter des modifications pour ainsi dire infinies, depuis le tissu fibreux jusqu'aux néoformations osseuses ou aux éléments cartilagineux.

Le dernier travail publié sur cette question si délicate est la thèse de Collet, basée sur un cas de tumeur mixte avec transformation osseuse de la trame conjonctive. Cet excellent ouvrage a jeté sur les tumeurs mixtes des glandes labiales un jour tout particulier, et n'a pas peu contribué à mettre au point ce difficile chapitre de clinique chirurgicale

---

ANATOMIE ET HISTOLOGIE

La couche musculeuse des lèvres est doublée, tant à la lèvre inférieure qu'à la supérieure, par une nappe continue de glandes salivaires, dont le nombre est très considérable et qu'il est facile de percevoir sous forme de saillies petites, dures, irrégulières, qui soulèvent la muqueuse.

Elles possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre sur la face postérieure.

M. Laguesse a publié sur les glandes salivaires en général une étude à laquelle il ne reste guère à ajouter et qui nous servira de guide dans notre travail.

Les glandes labiales existent sur les deux lèvres, mais en plus grande abondance sur l'inférieure. Elles forment une couche continue d'une commissure à l'autre, mais sont moins nombreuses au milieu. La couche de la lèvre supérieure ne se confond pas avec celle de la lèvre inférieure au niveau des commissures. Elle en est séparée par les muscles. Les unes sont isolées, les autres groupées, rappelant la glande de Nünh-Blandin. A la lèvre supérieure, la partie moyenne, au niveau de la sous-cloison nasale, en est presque dépourvue.

Etudions maintenant la structure histologique de ces glandes. Kolliker[1] en a donné, dans ses éléments d'histologie humaine, une étude spéciale, et c'est celle que nous

[1] Kölliker. — *Eléments d'histologie humaine*, 1868, p. 459.

allons résumer ici. Elle est d'ailleurs celle de toutes les glandes buccales.

« Toutes les glandes salivaires de la muqueuse buccale présentent la même structure et se composent, sans exception, d'un certain nombre de lobules glandulaires et d'un canal excréteur. Les lobules sont peu nombreux, allongés, arrondis ou aplatis ; ils ont 1^{mm} à $1^{mm}1/2$ de longueur sur $0^{mm}5$ à 1^{mm} de largeur. Le canal excréteur a de 250 à 700 μ de diamètre. »

Les prétendues vésicules glandulaires (acini) ne sont autre chose que de petits cæcums, extrémités des dernières ramifications des canaux excréteurs Ces vésicules sont arrondis, piriformes ou allongées avec une infinité de variétés de formes On y trouve un épithélium formé d'une couche continue de cellules, soutenues par une basale de 1,8 à 2,7 μ d'épaisseur. Le noyau, arrondi ou oblong, présente souvent un nucléole très net.

Ces éléments des glandes sont tassés les uns contre les autres, aplatis souvent Entre eux s'insinue une certaine quantité de tissus conjonctifs dans lesquels cheminent des vaisseaux. Pas de fibres musculaires, mais de nombreux vaisseaux, chaque vésicule entrant en contact avec 3 ou 4 capillaires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne saurions donner ici une étude exacte des tumeurs mixtes de la lèvre supérieure. Ces tumeurs se présentent en effet sous des aspects si variés et les éléments qu'elles renferment peuvent affecter des types si différents, qu'il est difficile de donner une description type de leur histologie. Aussi croyons-nous préférable de consigner en ce chapitre l'observation qui nous a inspiré ce travail et d'exposer tout au long l'analyse anatomo-pathologique qu'a bien voulu nous communiquer M. le professeur Bosc.

Le cas que nous présentons nous fait assister à la transformation d'un adénome pur primitif en adéno-épithéliome et sur certains points en adéno-carcinome. Nous y surprenons donc sur le fait tous les stades de transition parcourus par la néoplasie, et ce caractère n'est pas un des moins intéressants de cette observation. Une fois l'exposé macroscopique et histologique de la tumeur achevé, nous citerons les types divers relatés par les auteurs qui se sont occupés précédemment de la question, de façon à ne négliger aucune forme connue. Voici maintenant le cas qu'il nous a été donné d'observer.

Observation première

(Inédite)

Due à l'obligeance de M. le docteur Martin, chef de clinique.

X..., entrée à l'hôpital Saint-Eloi suburbain, villa Fournier, le 12 novembre 1903. (Service de M. le professeur Tédenat.)

Antécédents héréditaires et personnels. — Nuls.

Actuellement, la malade nous présente une tumeur de la lèvre supérieure ayant toujours existé, mais qui ne s'est développée et n'est devenue gênante que depuis deux ou trois ans.

Elle est située sur la partie gauche de la lèvre supérieure, qu'elle soulève; plus exactement, elle s'étend depuis la commissure jusqu'au tiers moyen de la lèvre. Elle est entièrement recouverte par la muqueuse et son développement a amené une éversion de cette tunique qui fait saillie au-dehors

La coloration de la peau et de la muqueuse est demeurée normale. La muqueuse ne paraît pas beaucoup adhérer à la tumeur, et en la palpant on perçoit très nettement une lobulation sous-jacente.

Pas de ganglions préauriculaires et sous-maxillaires.

Le 13 novembre, opération.

Enucléation facile, la muqueuse exubérante est réséquée, puis suturée à la peau avec six points de catgut.

Suites opératoires parfaites. Réunion par première intension sans complications.

La tumeur enlevée pèse 34 grammes ; elle mesure 5 centimètres 1/2 dans son axe horizontal ; 3 cent. en hauteur ; 4 cent. dans le sens antéro-postérieur.

De consistance peu dure (tenant le milieu entre le lipome et le fibrome), la tumeur est entourée d'une capsule assez mince ; elle est lobulée.

M. le professeur Bosc a bien voulu nous communiquer les résultats de l'examen anatomo-pathologique de la tumeur

Coupe médiane :

La surface de section présente un bord creusé de quelques sillons qui lobulent la tumeur et de travées qui constituent la lobulation secondaire. Sur la surface de coupe, on constate au centre un placard fibreux d'où partent des ramifications dont les plus volumineuses correspondent aux scissures les plus fortes du bord. De ces tractus partent des mailles plus fines qui délimitent de petits lobules faisant saillie sur la coupe.

La teinte générale est gris jaunâtre, les travées conjonctives sont d'un gris rosé, légèrement nacré dans les points les plus épais, translucides en d'autres.

Certains lobules enserrés dans les tractus épais sont fenêtrés par une trame conjonctive fine qui réduit de beaucoup le volume des petits lobules et donne un aspect grillagé à la coupe.

Deux fragments sont séparés et examinés au microscope.

Examen histologique. — *1er Fragment.* — Ce fragment, prélevé au niveau des lobules périphériques, d'aspect rosé, régulièrement encerclés par la trame conjonctive, a été fixé au Flemming, et coloré par la safranine suivie de picro-indigo-carmin.

A un grossissement moyen, la coupe est divisée en lobules par des travées conjonctives assez épaisses, parcourues par des capillaires à endothélium volumineux. De ces travées part une trame bien plus fine qui pénètre dans le lobule et vient former une basale conjonctive autour d'acini

de grandeur variable, tassés les uns contre les autres, déformés par compression, les uns ronds, les autres allongés en tubes diversement flexueux et formés de cellules claires à gros noyaux (*fig.* 1).

D'autres parties du lobule présentent une division acineuse moins nette ; les acini sont plus volumineux, formés souvent par plusieurs rangées cellulaires, et à côté de tubes entièrement entourés de basale, on voit des tubes très volumineux à cellules claires, énormes, déformées, et quelquefois multinucléées qui prolifèrent sur une partie de leurs bords, dissociant leur basale, et donnant naissance à des amas cellulaires qui s'orientent autour d'une petite lumière. Mais ces amas néoformés ne sont plus séparés par une basale, la trame conjonctive dissociée ne pénétrant plus que sous forme de petits moignons.

Cette prolifération cellulaire s'accroît dans chacun de ces tubes, de sorte que le tissu conjonctif périphérique est de plus en plus réduit. On est maintenant en présence de nappes épithéliales assez étendues, dans lesquelles on ne trouve plus de travées conjonctives, mais seulement quelques petites masses conjonctives centrées par un vaisseau et qui représentent les carrefours des anciennes travées conjonctives disparues.

Ces nappes épithéliales sont donc formées par des amas de cellules volumineuses et claires qui sont parfois cylindroïdes à la périphérie et rangées en cercle, mais qui deviennent de plus en plus atypiques, sans lumière centrale, constituant ainsi une véritable néoformation épithéliomateuse atypique. Cette formation correspond au développement du tube adénomateux fortement proliféré. Tout autour de lui sont des amas cellulaires plus petits, mal différenciés les uns des autres et formés de grosses cellules plus ou moins bien orientées autour d'une lumière.

Tout à fait à la périphérie, nous avons noté un point où, la trame conjonctive ayant totalement disparu, on trouve des cellules atypiques en désorientation complète. Mais dans tout le reste du bord de la tumeur qui touche à la capsule, on assiste *à la formation de tubes adénomateux de nouvelle formation.*

Deuxième fragment.—Celui-ci a été prélevé dans un petit lobe plus résistant, parcouru de ramifications fibreuses étoilées, de sorte qu'il semble dû à une infiltration du tissu conjonctif proliféré. Il en est réellement ainsi.

On constate, en effet, certaines parties, mais très réduites, constituées par des acini à grandes cellules claires, mais avec prolifération sur plusieurs points. Cette prolifération très prononcée constitue plusieurs rangées de cellules qui donnent naissance à d'autres formations acineuses qui demeurent dépourvues de basale, augmentent de volume, perdent leur lumière centrale et aboutissent à la formation de nappes de cellules atypiques (*fig.* 2).

Cette néoformation atypique, au lieu de demeurer limitée à un point, s'étend de plus en plus ; les cellules deviennent très volumineuses, de formes extrêmement irrégulières et leur ensemble rappelle exactement les lobules du carcinome.

A la périphérie, les néoformations carcinomateuses sont en contact direct avec le tissu conjonctif, envoient des pointes dans les espaces lymphatiques, puis y prolifèrent, de façon à donner naissance à des tubes, à des bourgeonnements et à des lobulations épithéliales atypiques.

Cette néoformation progresse sur une étendue assez considérable dans le tissu conjonctif avoisinant, et les cellules épithéliales subissent dans certains des lobules une dégénérescence granulo-aqueuse plus ou moins marquée. Il s'agit donc d'un *adéno-épithéliome* qui, dans la plus grande partie

de la tumeur, apparaît surtout avec les caractères de l'adénome en voie de prolifération et de désorientation cellulaire (tendance à l'adéno-épithéliome), mais qui, dans certaines parties de la tumeur, aboutit à l'adéno-carcinome avec infiltration dans les espaces conjonctifs.

On peut donc dans cette tumeur saisir tous les stades de transition de l'adénome à l'adéno-épithéliome et au carcinome, à l'infiltration conjonctive atypique.

A un fort grossissement :

1° Les tubes adénomateux simples sont formés de très volumineuses cellules cylindroïdes, claires, à gros noyaux irrégulièrement placés et chargés de chromatine ; elles sont inégales, déformées, souvent par compression et reposent sur une fine trame conjonctive qui supporte des capillaires.

2° Dans les points où la prolifération aboutit à la néoformation d'acini sans basale qui les sépare des premiers, les cellules deviennent plus irrégulières et certaines prennent un énorme volume ; elles présentent de plus un très gros noyau et quelquefois trois ou quatre noyaux superposés.

3° Dans les points où les acini prolifèrent, perdent leur lumière et présentent des cellules atypiques, celles-ci sont très hypertrophiées ; leurs noyaux sont gras, chargés de chromatine ; elles se déforment par compression et sont disposées sans aucun ordre.

4° Dans les formations carcinomateuses, elles prennent exactement le type de la cellule cancéreuse très irrégulière à gros noyau unique ou bourgeonnant.

5° Dans les espaces conjonctifs où se fait la pénétration cancéreuse, les cellules s'étalent d'abord sur le tissu conjonctif, puis s'hypertrophient, font une saillie irrégulière, remplissent l'espace en se soulevant et forment un bourgeon carcinomateux. Les cellules, en augmentant de volume,

deviennent plus claires, subissent la dégénérescence vacuolaire, puis aqueuse totale.

Maintenant que nous avons exposé en détail notre observation, nous allons revenir sur les points où les descriptions antérieures diffèrent de la nôtre, et essayer en même temps de grouper, sous différents chefs, les divers types connus de tumeurs mixtes de la lèvre.

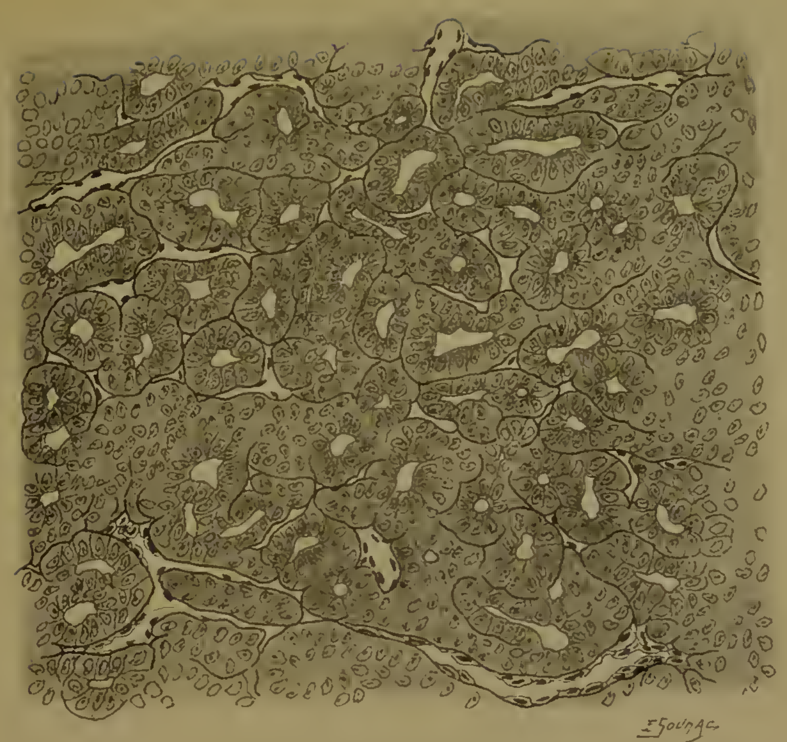
Étude macroscopique. — *Volume.* — Il ne dépasse jamais les dimensions d'une mandarine; d'ordinaire, il est plus petit et a la grosseur d'une amande.

Forme. — Arrondie ou ovoïde, dans ce dernier cas, la saillie porte sur la commissure et contribue à éverser la muqueuse Quelquefois lisses, ces tumeurs laissent percevoir dans d'autres cas de légères saillies sous-jacentes, traces de leur lobulation. Elles peuvent être entourées d'une capsule fibreuse continue, assez épaisse pour les isoler des tissus voisins; mais cette capsule — et c'est notre cas — peut se laisser dissocier par la prolifération cellulaire épithéliomateuse et permettre à la néoplasie l'envahissement des parties contiguës.

Coupe: — La surface de section est loin d'être homogène. Elle laisse nettement percevoir la lobulation de la tumeur, et peut présenter des îlots cartilagineux ou osseux, suivant la nature conjonctive de la néoplasie. Parfois, enfin, elle dénote l'existence de kystes disséminés un peu partout.

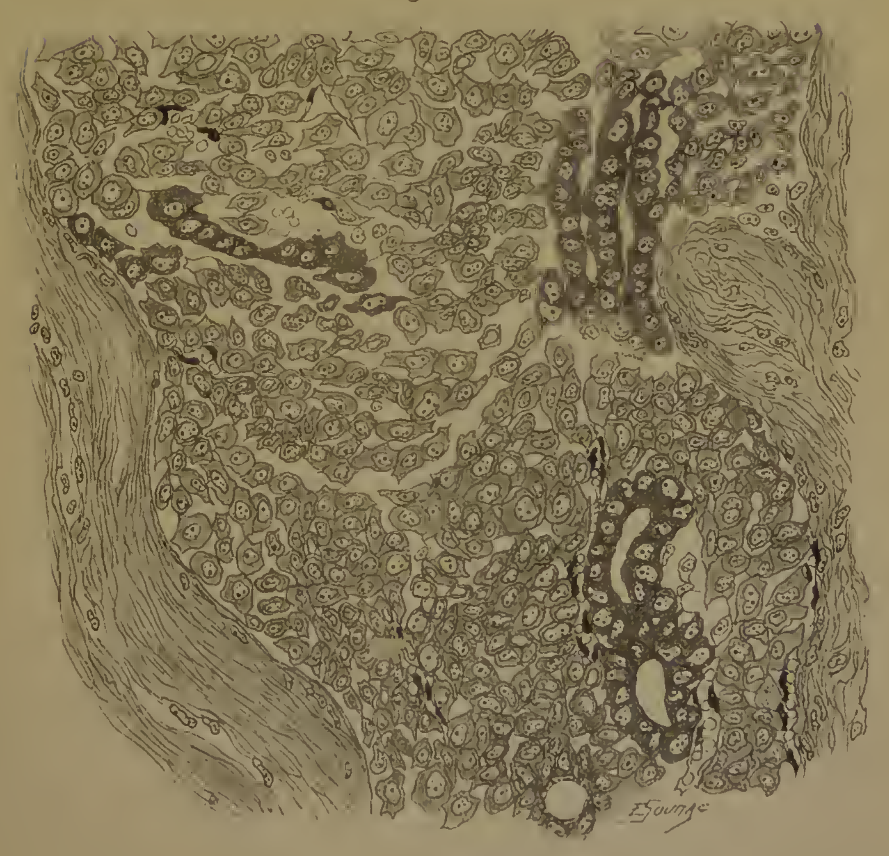
Étude microscopique. — A) *Tissu épithélial.* — Les éléments épithéliaux ne font jamais défaut dans les tumeurs mixtes des lèvres, mais leur développement est fort varia-

Fig. 1



Stade d'Adénome

Fig. 2



Stade d'Adéno-Epithéliome

ble. Dans certains cas, les masses épithéliales sont régulières, reproduisant le type de l'adénome pur. Nous en avons vu des exemples dans notre observation. Mais la plupart du temps on a affaire à des masses de tissu désorienté, formées de cellules normales ou atypiques. Nous pouvons donc établir la classification suivante :

α) Tissu régulier; cellules glandulaires normales.

β) Tissu irrégulier, désorienté.

1° Cellules glandulaires normales, mais qui ne sont plus groupées autour d'une lumière centrale ;

2° Cellules déformées, aplaties, amincies, irrégulières, atypiques ;

3° Cellules en voie de dégénérescence muqueuse ou colloïde, pouvant aboutir à la production de petits kystes où l'on rencontre parfois des calculs salivaires.

B. — *Tissu conjonctif.* Tous les genres de tissu conjonctif se retrouvent dans les tumeurs mixtes des lèvres, soit réunis, soit représentés seulement par quelques formations, une ou deux variétés en général. Nous trouverons ainsi :

1° *Le tissu fibreux*, qui forme entre les masses épithéliales des travées épaisses de cloisonnement ;

2° *Le tissu myxomateux*, qui sépare les éléments glandulaires ;

3° *Le tissu cartilagineux*, que l'on retrouve souvent ne proportions notables Il peut se présenter sous forme de cartilage hyalin ou cartilage réticulé ;

4° *Le tissu osseux* signalé par Pérochaud, Paget, Goodhart et Collet, ces trois derniers en ce qui concerne les tumeurs des lèvres ;

3° *Le tissu sarcomateux*, que l'on voit parfois insinuer des travées de cloisonnement formées de cellules fusiformes entre les éléments épithéliaux.

Il est donc incontestable qu'il existe dans ces tumeurs du tissu épithélial et du tissu conjonctif. Reste à savoir lequel des deux a précédé l'autre, en un mot quel est l'élément néoplasique primitif.

Cette question a été en Angleterre l'objet de longues controverses James Paget, et après lui Butlin, attribuaient la priorité en date d'apparition à l'élément épithélio-glandulaire Goodhart, ayant eu surtout à observer des tumeurs où la trame conjonctive prédominait, penchait pour une origine connective. Il aurait fallu, pour trancher la question, surprendre une de ces tumeurs au début ; ce cas n'ayant jamais été réalisé, *adhuc sub judice lis est*. En tout cas, il est un argument qui nous paraît en faveur de la première hypothèse. Dans la tumeur qu'il nous a été donné d'observer, nous avons pu voir le tissu épithélial progresser régulièrement dans l'évolution, qui de l'adénome pur l'acheminait vers l'adéno-épithéliome, tandis que les travées conjonctives, qui au premier stade formaient une basale complète et cloisonnaient exactement ces lobules, ne nous apparaissaient plus au terme de l'évolution néoplasique que sous l'aspect de moignons atrophiés et réduits ayant grand peine à s'insinuer entre les masses atypiques.

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

L'étiologie des tumeur mixtes est assez obscure, surtout en ce qui concerne celles de la lèvre, ces dernières ayant été très rarement observées.

Cette affection n'a pas l'air d'être héréditaire. Cette notion n'existe en effet pour aucun de nos cas.

Le sexe semble avoir une influence particulière dans la localisation aux lèvres ; les femmes sont atteintes dans la majorité des cas.

L'âge n'a rien de fixe : de 25 à 55 ans, ce qui constitue un écart assez large pour qu'on ne puisse pas conclure. Toutefois le début remonte d'ordinaire à l'âge adulte, sauf, bien entendu, lorsque la question de congénitalité entre en jeu.

Quant aux causes déterminantes, elles semblent faire toujours défaut ; toujours est-il, si elles existent, qu'elles sont absolument inconnues.

Il nous reste à aborder maintenant l'étude la plus délicate de notre travail : la pathogénie.

Deux opinions sont en présence : la congénitalité et la théorie de la tumeur acquise.

1° La tumeur est congénitale ; elle est assimilable aux tératomes, aux kystes dermoïdes. Elle procèderait d'un tissu anormalement situé grâce à un enclavement embryonnaire, comme le veut la théorie de Conheim. Dans le cas actuel, l'analogie entre les tumeurs mixtes et les tératomes, confirmée par la présence dans les premières de tissus épithélial et

conjonctif, suffit pour Artaud et Monod à prouver la validité de cette hypothèse.

Bard avec sa théorie de la cellule nodale se rapproche de de la théorie de Conheim Lui aussi croit à la persistance d'éléments embryonnaires. D'après lui, les cellules initiales peuvent donner naissance à des tissus essentiellement différents, bien que provenant de cellules semblables. Ces cellules complexes sont appelées « nodales » par Bard. Les tumeurs mixtes descendraient de ces cellules nodales, et, suivant la date d'apparition de ces néoformations, le tissu prédominant varierait dans sa texture et dans ses éléments de formation.

2° Considérons maintenant le cas où l'on accepte la théorie du développement tardif. La question se rattache ici à l'immense question de la pathogénie des tumeurs: quelle est la cause et comment cette cause agit-elle, c'est ce que nous ne pouvons malheureusement expliquer ici. Les nombreuses et savantes recherches dirigées vers ce but n'ont pas encore jeté le jour nécessaire sur ce point obscur.

Pour MM. Cunéo et Veau, les théories de la formation glandulaire (théorie française) et de l'origine conjonctive (théorie allemande) ne suffisent pas à expliquer la pathogénie de ces tumeurs. Aussi doivent-elles être abandonnées. Pour eux ces tumeurs ont une origine mixte, puisqu'on y trouve des éléments très différents, et ils n'admettent pas que le processus néoplasique ait débuté au niveau de l'une plutôt qu'au niveau de l'autre.

Quant à nous, après avoir exposé ces diverses opinions, il ne nous reste qu'à nous effacer et à garder une sage réserve en présence de cette divergence. Il ne nous appartient malheureusement pas de trancher une si délicate question, soutenue par de telles notoriétés. Il nous suffit de citer les deux hypothèses sans nous prononcer.

SYMPTOMATOLOGIE

Il est rare que la tumeur soit remarquée dès son apparition par le sujet qui en est porteur. Elle existait depuis la naissance dans notre observation N° 1. Ce n'est quelquefois qu'au bout de plusieurs années que, son volume ayant augmenté et embarrassant le malade, celui-ci a recours au chirurgien pour une intervention. Aussi la tumeur est-elle ou congénitale, ou son début passe-t-il inaperçu.

Siège. — On n'a jamais signalé de tumeurs mixtes siégeant à la lèvre inférieure. Toujours la lèvre supérieure est atteinte. Reste à préciser le point où se trouve implantée la néoplasie. Nous avons vu, au chapitre de l'anatomie normale des lèvres, que les glandes salivaires augmentaient de volume et de nombre à mesure que l'on allait du milieu des lèvres à la commissure. On comprendra donc que l'implantation adénomateuse se rapproche toujours de la commissure. C'est aussi pour cette raison que la tumeur proémine toujours du côté muqueux et ne fait jamais saillie sur le rebord cutané, sauf, lorsque, ayant atteint un développement considérable, elle éverse la lèvre et proémine hors de la bouche. Il est, en effet, à remarquer que ces tumeurs progressent plutôt vers la partie externe que vers le rebord gingivo-labial. D'où l'éversion que nous signalons ci dessus.

Volume. — Bien que rien ne soit variable comme le volume de ces tumeurs, on peut cependant affirmer qu'il

n'excède jamais la grosseur d'une mandarine; mais, le plus souvent, elle ne dépasse pas celle d'une noisette ou d'une amande.

Forme. — Sphériques au début, elles ne tardent pas, en se développant, à progresser sur leur axe longitudinal plus que sur leur axe transversal. Enfin, nous avons déjà signalé ailleurs la lobulation perceptible au toucher.

Consistance. — Ces tumeurs, comme les tumeurs mixtes des autres glandes salivaires, sont toujours très dures, ce qui les fait souvent prendre pour des fibromes. Cependant, lorsque les éléments épithéliaux prédominent, on peut observer une sensation de rénitence particulière allant jusqu'à la fluctuation, lorsqu'il coexiste des kystes colloïdes.

Ces tumeurs ne contractent pour ainsi dire jamais d'adhérences ni avec les plans musculaires sous-jacents, ni avec la muqueuse qui les recouvre. Cette dernière ne se ressent pas d'ordinaire du voisinage de la néoplasie. Elle est de couleur et de caractères normaux, et c'est rarement qu'elle est vernissée, blanchâtre, nacrée. Parfois, cependant, elle s'ulcère et cette modification est, dans la plupart des cas, due aux frottements contre une dent cariée vers qui la pousse la tumeur.

Symptômes fonctionnels. — Les symptômes locaux font presque toujours défaut; pas de douleur, peu de gêne, l'état général reste bon.

Quant aux ganglions, les observations connues jusqu'à ce jour ne signalent jamais leur engorgement. Le cas que nous rapportons n'en avait pas. Toutefois, comme ces tumeurs peuvent être assimilées à celle de la parotide, il est permis de supposer qu'à une période que les malades n'attendent

pas, les ganglions seraient pris ici comme ailleurs. Mais, comme à la lèvre, il résulte pour les sujets porteurs de ces affections une gène fonctionnelle — qui, bien que peu considérable, n'en existe pas moins — on comprend aisément que l'intervention y soit le plus souvent précoce, surtout lorsque le sujet porteur de cette tumeur est une femme, car elle sera décidée à une intervention par sa coquetterie naturelle bien plutôt que par le plus logique des raisonnements.

PRONOSTIC

On peut diviser l'évolution des tumeurs mixtes des glandes labiales en deux périodes assez nettement différenciées. Dans la première, le néoplasme est presque latent, sa marche insidieuse ne progresse que très lentement. La tumeur encore bénigne en est au stade qui correspond à la formation adénomateuse, et tant que la modification histologique en demeure là, la tumeur n'évolue qu'insensiblement. Puis un jour, à l'occasion d'une cause quelconque, inconnue pour le moment, l'évolution change brusquement de forme, le néoplasme devient malin, son volume augmente rapidement, les ganglions peuvent s'engorger, la deuxième période est réalisée.

Le pronostic est donc bien différent dans les deux cas.

Tant que la tumeur en est à la période initiale, on peut être sans inquiétude sur l'avenir du malade. Mais quand le second processus est réalisé, le pronostic doit être réservé. Il est vrai que dans un cas rapporté par Collet, où un ganglion participait à l'infection primitive, son extirpation fut facile et radicale. On n'en doit pas conclure à une règle générale.

D'un autre côté, la tumeur peut s'ulcérer, l'élément conjonctif diminue proportionnellement aux tissus épithéliaux ; c'est ce qui se réalisait chez notre malade au moment où elle a été opérée, ainsi que l'a fort nettement démontré l'examen histologique. Le néoplasme se mani-

feste alors avec toute la malignité d'un véritable cancer, et le malade, pas plus ici qu'ailleurs, ne peut être à l'abri d'une menace de récidive en cas d'intervention.

Aussi ne sommes-nous pas aussi optimiste que Collet et croyons-nous qu'il faut toujours réserver et suspendre un pronostic aussi aléatoire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de tumeur de la lèvre s'impose au point de vue positif. Il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de déterminer la nature de la tumeur, et ce n'est parfois qu'avec le microscope que l'on peut terminer l'étude et préciser les conclusions.

Les glandes salivaires peuvent donner naissance à des kystes analogues aux grenouillettes, mais ces kystes ont leur siège de prédilection à la lèvre inférieure, tandis que la tumeur mixte n'y a jamais été signalée. Leur couleur bleuâtre, leur adhérence aux plans musculaires, leur transparence, ne permettent pas d'hésiter.

Les lipomes siègent de préférence à la lèvre inférieure ; et c'est là un important signe de diagnostic, car leur consistance plus molle, leur volume plus considérable, leur défaut de délimitation, ne peuvent, dans bien des cas, suffire à les différencier des tumeurs mixtes, surtout lorsque ces dernières sont à prédominance épithéliale, et, par suite, moins dures que les tumeurs où abondent les travées connectives.

Les angiomes sont toujours congénitaux ; ils sont de plus réductibles, diffus.

Mais il est des cas où le diagnostic est plus délicat, parfois impossible. A tel point que nous pouvons nous demander avec Collet si les fibromes, les chondromes, les adénomes, les myxomes, les sarcomes purs, signalés dans des

observations malheureusement trop anciennes, n'étaient pas en réalité des tumeurs mixtes.

Les fibromes, très rares, ne peuvent pas être différenciés cliniquement des tumeurs mixtes. Il en est de même du myxome pur.

Le sarcome, moins rare que les deux variétés précédentes, n'en est pas une forme commune. Il marche plus rapidement que la tumeur mixte, se développe de préférence vers le sillon gingivo-labial, et n'a pas la consistance du néoplasme composite.

Le petit adénome pur, simple hypertrophie glandulaire, persiste indéfiniment dans le même état et n'évolue pas. Il est multiple et facile à reconnaître.

Quant à l'épithélioma vulgaire des lèvres, nous ne ferons que le signaler, car son ulcération, toujours diffuse, toujours accompagnée d'adénite cancéreuse, ne permet pas d'hésiter.

TRAITEMENT

Le seul traitement rationnel est l'extirpation. Ce que nous avons dit précédemment a suffisamment montré combien la tumeur était facile à énucléer, grâce à son enveloppe conjonctive, qui lui crée un véritable plan de clivage.

Quand faut-il opérer ?

Le plus tôt possible. En effet, si l'on n'a enlevé qu'une tumeur bénigne dont le malade n'aurait pas eu à souffrir, on a toujours supprimé une chance possible de processus malin, et le sujet n'y aura trouvé que des avantages. L'examen histologique révèle-t-il, au contraire, une forme sur le point d'évoluer vers le cancer ? L'intervention n'en sera que plus justifiée.

Enfin, dans le cas où la tumeur serait déjà en voie d'ulcération et quand même son évolution s'accompagnerait de ganglions, nous avons vu que cette adénite est si limitée, si détachée des organes voisins, si nettement différenciée de ces adénites cancéreuses où toute une chaîne lymphatique est prise en bloc, qu'il nous semble un devoir d'opérer, dût-on courir les chances d'une récidive possible, mais toutefois moins à redouter que dans les épithéliomas francs ou les carcinomes purs.

D'ailleurs l'opération en elle-même est fort simple. Une incision de la muqueuse sur le milieu de la tumeur, une énucléation rapide et facile, deux pinces à forcipressure sur

les coronaires, quelques points de suture : tel est le manuel opératoire, élémentaire s'il en fut.

Enfin, alors même qu'une récidive se produise, le chirurgien sera toujours à temps à tenter une nouvelle intervention.

Observation II

(Professeur Tédenat)

Epithélioma-adénome de la face interne de la joue, au voisinage de la commissure droite. Ablation. Guérison.

Jules T..., âgé de 37 ans, porte à la joue droite une tumeur du volume d'un œuf de poule, faisant forte saillie. La tumeur a commencé il y a quatre ans. Elle avait alors les dimensions d'un petit pois. Elle a eu un développement très lent jusqu'il y a deux mois. A ce moment, le malade a mordu la tumeur, d'où ulcération et œdème inflammatoire rapide.

La tumeur est régulièrement arrondie, avec de fines dépressions. La peau, un peu rouge, est mobile sur la tumeur. La muqueuse présente à la partie moyenne de la tumeur une ulcération à fond grisâtre, ayant les dimensions d'une pièce de un franc. A la périphérie, la muqueuse est assez mobile sur la tumeur.

2 juin 1895. M. Tédenat fait l'ablation de la tumeur par la face interne, il excise toute la partie ulcérée de la muqueuse. Décollement facile, deux artérioles sont liées au catgut.

Guérison rapide. M. Tédenat a revu le malade en août 1899, sans traces extérieures de l'opération faite et sans menaces de récidive.

Examen de la tumeur. — Une capsule, qui paraît continue, enveloppe la tumeur. On voit, de la face profonde

de la capsule, naître des tractus qui se ramifient et déterminent la formation de quatre lobes distincts.

A la loupe, on voit des tractus plus fins naître des travées principales et pénétrer dans les lobes principaux et s'y perdre.

L'examen microscopique, qui porte sur dix coupes faites en divers points de la tumeur, montre des tubes et des culs-de-sac glandulaires, à stroma fibreux, sans aucune formation cartilagineuse ou osseuse. Les cellules épithéliales cubiques allongées forment une seule couche dans les plus larges loges avec, au centre, des masses colloïdes. Dans des loges de plus faibles dimensions, les cellules épithéliales forment deux couches avec une cavité centrale plus ou moins distincte. Sur une préparation, on a trouvé quelques cellules à type malpighien.

Observation III

(Professeur Tédenat)

Adénome de la lèvre supérieure datant de cinq ans. Ablation. Guérison persistant sept ans après l'opération.

Louise A..., âgée de 43 ans, de bonne santé habituelle, s'est aperçue, il y a cinq ans, d'une petite tumeur du volume d'un pois, occupant la face postérieure de la lèvre supérieure, au voisinage de la commissure gauche. Cette tumeur étant indolore et aucunement gênante, aucun traitement n'a été fait. Il y a un an, la tumeur, qui, jusqu'alors, avait augmenté avec une grande lenteur, a pris un développement rapide. Un médecin, consulté, a conseillé une pommade qui a été sans résultat.

Le 3 novembre 1893, M. Tédenat fait les constatations suivantes : Femme de bonne santé générale, bien réglée. Tumeur du volume d'un œuf de pigeon, écartant la lèvre supé-

rieure de l'arcade dentaire, éversant légèrement la muqueuse du bord libre. Son extrémité gauche dépasse de un centimètre la commissure gauche. Dimensions transversales : 35 mm., verticales 30 mm. La muqueuse jouit d'une certaine mobilité sur la tumeur, laquelle est complètement indépendante de la peau. Tumeur de consistance ferme et à peu près uniforme avec de fines bosselures.

A cause de la mobilité de la muqueuse sur la tumeur, de l'intégrité des ganglions, M. Tédenat diagnostique : *Adénome des glandes muqueuses*. Une incision horizontale sur la muqueuse, à la partie moyenne de la tumeur, permet une énucléation facile ; une petite artère est liée, trois points de suture réunissent la solution de continuité. Guérison par réunion immédiate. M. Tédenat a revu la malade en juillet 1900 : cicatrice souple, pas de ganglions, aucune menace de récidive.

Examen de la tumeur. — Une capsule très nette entoure la tumeur, au tissu de laquelle elle adhère par des tractus fibreux, qui déterminent, en pénétrant dans le néoplasme, la formation de lobes, les uns très nettement limités, les autres moins distincts. Sur des coupes colorées au picro-carmin, on voit un stroma d'aspect variable suivant les points. Quelques travées larges sont constituées par des tractus fibreux, serrés, circonscrivant des espaces arrondis ou tubulaires, où sont contenues des cellules cylindriques ou cubiques à deux couches, superposées d'une façon assez régulière, formant ainsi une cavité glandulaire, au centre de laquelle sont des cellules mal colorées ou des débris colloïdes.

Ailleurs, et surtout au centre des lobules, on a un feutrage de fibrilles très fines avec cellules conjontives rameuses. Nulle part, on n'a trouvé d'éléments cartilagineux et les boyaux de cellules épithéliales étaient partout entourés

d'une membrane connective les limitant exactement. Sur une coupe, on a noté la transformation colloïdale massive des cellules centrales, avec un fort aplatissement de l'unique couche cellulaire appliquée contre la paroi. Il y avait là formation kystique très avancée.

Observation IV

(Publiée dans la thèse de M. Auguste Voyer, sous le titre : *Heurtaux*. — Epithéliome, type adénome à trame muqueuse de la lèvre supérieure. Examen microscopique par, M de Labrarie et par nous.)

Cette tumeur a été enlevée par M. Heurtaux à la lèvre supérieure d'une femme de 55 ans. Depuis dix ans, cette tumeur, dont le développement a été très lent, indolore, était arrivée à prendre le volume d'une grosse noisette, lors de l'opération. Elle proéminait surtout du côté de la surface muqueuse de la lèvre. L'extirpation en fut très facile; la tumeur était parfaitement encapsulée et séparée des parties molles ambiantes par un tissu cellulaire qu'on put aisément disséquer.

A l'examen à l'œil nu, on voit que la consistance du néoplasme est assez molle et que son tissu se laisse facilement inciser laissant voir une coupe d'une coloration gris rose.

A l'examen microscopique, on reconnaît immédiatement qu'il s'agit d'une tumeur dont le tissu a l'aspect glandulaire, Deux éléments bien distincts le constituent : des culs-de-sac glandulaires et, outre ces derniers, de la substance muqueuse. Cette substance forme, entre les acini glandulaires, des espaces parfois assez étendus, présentant presque partout un aspect légèrement grisâtre et translucide. On ne rencontre au milieu de cette substance ni les petites cellules étoilées du myxome, ni celles du cartilage. Dans quelques

points, très rares du reste, on voit que cette trame a un aspect fibro-muqueux. Enfin, sur d'autres points plus nombreux, la trame muqueuse ou fibro-muqueuse a complétement disparu, laissant dans ces points des espaces clairs, irréguliers, absolument vides.

Le second élément, l'élément glandulaire, est représenté par des culs-de-sac de forme et de volume très variables; leur nombre est considérable. A un fort grossissement, on voit que les cellules de ces glandes diffèrent comme forme du type normal, qui est pour les glandes muqueuses du tube digestif le type caliciforme. Ici, elles sont franchement cylindriques, aspect qui rappelle la forme des glandes salivaires. Nous venons de dire que la forme du cul-de-sac est variable, certains d'entre eux semblent avoir subi l'influence envahissante de la substance muqueuse qui les entoure. C'est ainsi que, dans certains acini augmentés de volume, les cellules sont aplaties et comme étouffées. Dans certains points, l'élément cellulaire de l'acinus a complètement disparu, et il ne reste plus qu'un cercle plus ou moins arrondi circonscrivant un espace clair rempli de substance muqueuse.

Quant à la capsule de la tumeur, celle-ci est fournie par des couches successives et surajoutées de tissu conjonctif dense, très épais sur toute la périphérie de la tumeur.

En somme, il s'agit d'un épithéliome, type adénome à trame muqueuse. Deux particularités nous ont paru intéressantes dans cette tumeur. Et d'abord la forme particulière des cellules qui explique l'analogie de structure qu'on a établie entre les glandes de la bouche et les glandes salivaires. L'autre particularité, plus récente pour l'objet de notre étude, est la dégénérescence muqueuse de la trame. On sait que les tumeurs du type adénome présentent entre leurs culs-de-sac un tissu conjonctif embryonnaire. Ici, ce n'est

plus le même aspect : il est possible qu'au début la substance interacineuse de notre tumeur ait été constituée par un tissu conjonctif d'abord jeune, puis adulte, comme semble le prouver l'aspect fibro-muqueux qui existe encore sur quelques points. Mais, actuellement, la transformation muqueuse est à peu près complète, et il y a même çà et là une ébauche d'envahissement des culs-de-sac glandulaires par cette dégénérescence muqueuse.

CONCLUSIONS

1. Les glandes labiales comme les glandes parotidiennes sont parfois le lieu d'origine de tumeurs mixtes.

2. Ces tumeurs sont une exception à la lèvre inférieure.

3. Elles sont formées d'éléments épithéliaux et conjonctifs. Elles débutent par l'adénome, qui se transforme peu à peu en adéno-épithéliome.

4. Leur tissu conjonctif peut en se modifiant : ou diminuer notablement, ou au contraire prépondérer, et subir les transformations muqueuse, fibreuse, cartilagineuse ou osseuse.

5. Leur évolution comporte une période initiale bénigne, une deuxième période maligne.

6. Pas ou peu de retentissement ganglionnaire.

7. Pronostic réservé.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 18 Décembre 1903.
Le Recteur,
A. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 18 Décembre 1903.
Le Doyen
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

FOLLIN et DUPLAY. — Traité de pathologie externe.

BROCA. — *In* Duplay et Reclus. Traité de chirurgie, t. V, page 222.

CUNÉO et VEAU. — Sur la pathogénie des tumeurs mixtes para-buccales. XIIIe Congrès de chirurgie, 1900, Paris.

PADIEU. — Gazette médicale de Picardie, 1886, p. 165.

PÉROCHAUD. — Thèse de Paris, 1885.

VOYER. — Thèse de Paris, 1889.

DE LARABRIE. — Arch. génér. de médecine, 1890, t. I, p. 537 et 677 ; t. II, p. 34.

J PAGET. — Lectures deliveréd at the Royal Collegge of Surgeon. London, May 1851.

FRANCIS MASON. — British. Med. Journal, 10 octobre 1868 (Reports of Medical and Surgical pratics in the hospital of Great Brit.).

GOODHART. — Path. soc. of London, octobre 1876, in the Lancet, t. II, p. 574.

HUMPHRY. — Cambridge, Med Soc., 7 mai 1880, in British Med. journal, 1880, 29 May, p. 816.

A.-R. ROBINSON — Amer. dermat. Ass. 26 août 1886, d'après Rev. des sciences méd., 1887, t. XXIX, p. 235.

HODENPYL. — Proc. N.-York, Path. soc., 1891. Un cas de chondro-myxo-sarcome de la levre.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.